

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 08 354.5

Anmeldetag: 27. Februar 2003

Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure-Gruppen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

5 Beschreibung

Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure - Gruppen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

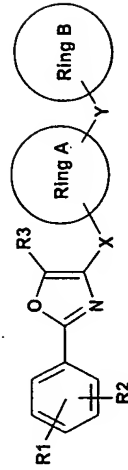
10 Die Erfindung betrifft Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure - Gruppen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

15 Es sind bereits strukturell ähnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876 (HOE 1999/S 004)).

20 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid - senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid - und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus (WO 2000/64876 zur Verfügung zu stellen. Dies soll insbesondere durch eine

25 Aktivierung des PPAR α -Rezeptors erreicht werden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



worin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandyl, (C₃-C₈)-Cycloalkendyl, wobei in den Cycloalkandyl- oder Cycloalkendylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-Phenyl, OH, NO₂;

10 R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

X (C₁-C₆)-Alkandyl, wobei in der Alkandylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;

15 Y (C₁-C₆)-Alkandyl oder (C₁-C₆)-Alkendyl, wobei in der Alkandyl- oder Alkendylgruppe ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO, oder SO₂ ersetzt sein können und Alkandyl oder Alkendyl gegebenenfalls durch OH substituiert sein können;

20 Ring B Phenyl oder Pyrrolidinon, das zusätzlich ein N- oder S-Atom im Ring enthält und durch Oxo oder Thioxo substituiert ist, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol;

25 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

30 Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandyl, (C₃-C₈)-Cycloalkendyl, wobei in den Cycloalkandyl- oder Cycloalkendylringen ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

R1, R2	unabhängig voneinander H, F, Br, CF ₃ , OCF ₃ , (C ₁ -C ₆)-Alkyl, O-(C ₁ -C ₆)-Alkyl;	Y	(C ₁ -C ₆)-Alkandiyol oder (C ₁ -C ₆)-Alkandiyol, wobei in der Alkandiyol- oder Alkandiyolgruppe ein oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O, CO oder SO ₂ ersetzt sein können und Alkandiyol oder Alkandiyol gegebenenfalls durch OH substituiert sein können;
R3	H, CF ₃ , (C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₃ -C ₆)-Cycloalkyl, Phenyl;		
X	(C ₁ -C ₆)-Alkandiyol, wobei in der Alkandiyolgruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;	Ring B	Phenyl oder Pyrrolidinon, das zusätzlich ein N- oder S-Atom in 3-Position enthält und durch Oxo oder Thioxo in 4-Position substituiert ist, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO ₂ , Cl, CN, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkoxy oder Tetrazol;
Y	(C ₁ -C ₆)-Alkandiyol oder (C ₁ -C ₆)-Alkandiyol, wobei in der Alkandiyol- oder Alkandiyolgruppe ein oder zwei CH ₂ -Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO ₂ ersetzt sein können und Alkandiyol oder Alkandiyol gegebenenfalls durch OH substituiert sein können;		sowie deren physiologisch verträgliche Salze.
Ring B	Phenyl oder Pyrrolidinon, das zusätzlich ein N- oder S-Atom in 3-Position enthält und durch Oxo oder Thioxo in 4-Position substituiert ist, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO ₂ , Cl, CN, (C ₁ -C ₆)-Alkyl (C ₁ -C ₆)-Alkoxy oder Tetrazol;		Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten
R1	F, CH ₃ , OCH ₃ ;	Ring A	Cyclohexan-1,3-diyl;
R2	H;		
R3	CH ₃ ;		
X	CH ₂ -O;		
Y	(C ₁ -C ₄)-Alkandiyol, O-(C ₁ -C ₄)-Alkandiyol, (C ₁ -C ₄)-Alkandiyol, O-(C ₁ -C ₄)-Alkandiyol, O-SO ₂ , O-CO, wobei Alkandiyol durch OH substituiert sein kann;		
Ring B	Phenyl, oder Thiazolidindion, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO ₂ , Cl, CN, (C ₁ -C ₆)-Alkyl, (C ₁ -C ₆)-Alkoxy oder Tetrazol;		

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer

- 5 Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R₁, R₂ und R₃ können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

10 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch

- 15 verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

- 25 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

- 30 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den

Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der

- 5 erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

- 15 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

- 20 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B.

- 25 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des

- 30 Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten

Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

15

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B.

subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem

Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen

Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat,

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser-

30

oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

15

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

20

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehene(n) Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch

25

30

gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

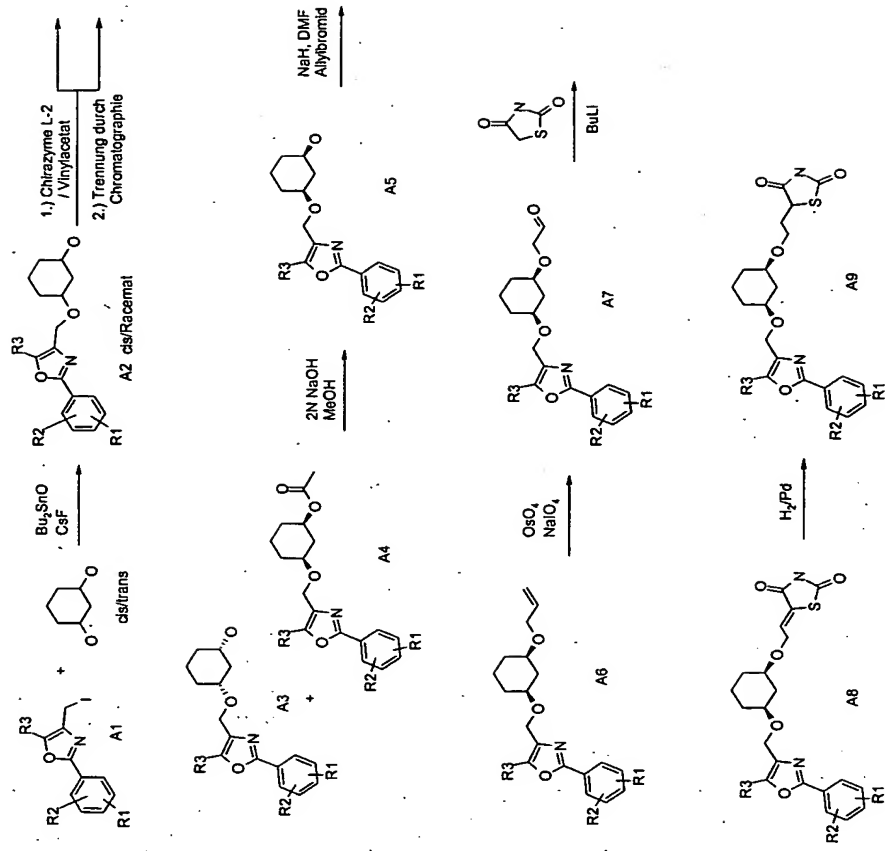
Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoffkonzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Beschrieben ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I entsprechend den folgenden Reaktionsschemata A bis H:

Syntheschema A: Darstellung der allgemeinen Verbindung A9



Es wird Cyclohexandiol zunächst mit Dibutylzinnoxid in Toluol mehrere Stunden am Wasserabscheider erhitzt und dann unter Zusatz von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und einem Oxazol der allgemeinen Formel A1, worin R1, R2 und R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemperatur zu einer Verbindung der allgemeinen Formel A2 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel **A2** wird unter Verwendung von Chirazym L2 und Vinylacetat umgesetzt. Dabei entstehen die Verbindungen **A3** und **A4**, von denen **A4**, nach Trennung, mit Alkalihydroxiden zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur **A5** umgesetzt wird, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

5

Die Verbindung der allgemeinen Formel **A5** wird zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur **A6** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Zur Knüpfung der Etherbindung wird **A5** beispielsweise in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid deprotoniert und mit ungesättigten Bromiden, z. B. Allylbromid umgesetzt.

10

Die Verbindung der allgemeinen Formel **A6** wird unter Verwendung von Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zu der Verbindung der allgemeinen Struktur **A7** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

15

Die Verbindung der allgemeinen Formel **A7** wird zu Verbindungen der allgemeinen Struktur **A8** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben. Dabei wird Thiazolidindion zuerst in einem inerten Lösungsmittel mit einer starken Base, z. B. n-Butyllithium, deprotoniert und anschließend mit der Komponente **A7** bei -70°C umgesetzt, wobei nach saurer Aufarbeitung mit z. B. 6N Salzsäure, die Verbindung **A8** entsteht.

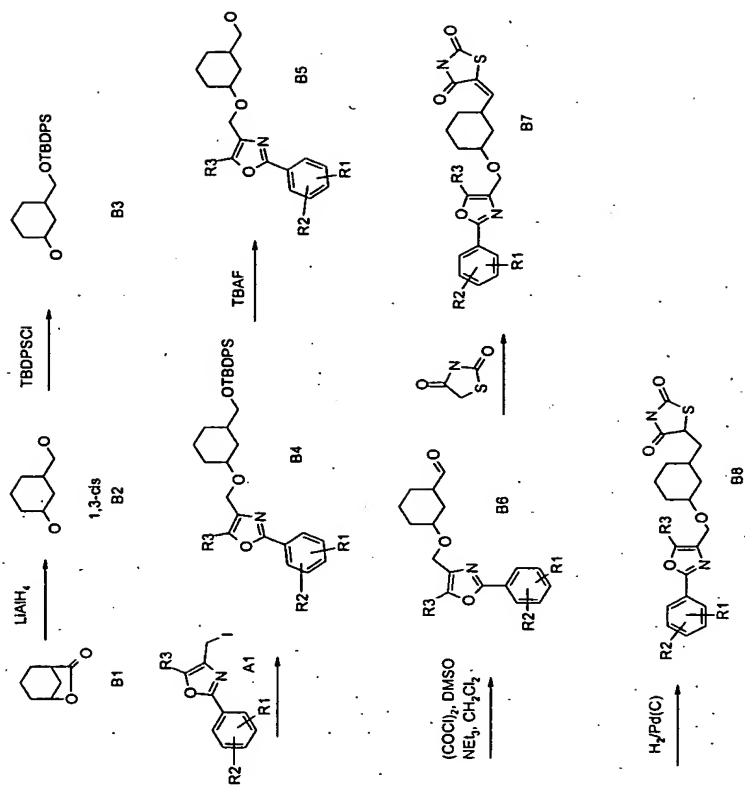
20

Die Verbindung **A8** wird durch Hydrierung, beispielsweise durch Palladium auf Kohle als Katalysator in Lösungsmitteln wie Methanol oder Essigsäureethylester, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel **A9** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

25

30

Syntheschema B: Darstellung der allgemeinen Verbindung **B8**



Die Verbindung der allgemeinen Formel **B4**, worin R1, R2 und R3 die oben genannten Bedeutungen haben, wird aus dem Lacton **B1** durch Lithiumalanat-Reduktion zum Diol **B2**, selektive Silylierung an der primären Alkoholfunktion zu Verbindung **B3**, Deprotonierung unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid und Alkylierung mit Phenylloxazoyliodiden der allgemeinen Formel **A1**, worin R1, R2 und R3 die oben genannten Bedeutungen haben, gewonnen.

5

10

Die Verbindung der allgemeinen Formel **B4**, worin R1, R2 und R3 die oben genannten Bedeutungen haben, wird zu einer Verbindung der allgemeinen Struktur **B5** umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben,

15

beispielsweise durch Entfernen der Silylschutzgruppe mit Fluorid, z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

Die Verbindung der allgemeinen Formel **B5** wird unter Verwendung von

5 Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zu der Verbindung der allgemeinen Struktur **B6** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die Verbindung der allgemeinen Formel **B6** wird zu einer Verbindung der

allgemeinen Struktur **B7** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen

10 Bedeutungen haben. Dabei wird Thiazolidindion zuerst in einem inerten

Lösungsmittel mit einer starken Base, wie z. B. n-Butyllithium, deprotoniert und

anschließend mit der Komponente **B6** bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt, wobei nach saurer Aufarbeitung mit z. B. 6N Salzsäure, die Verbindung **B7** entsteht.

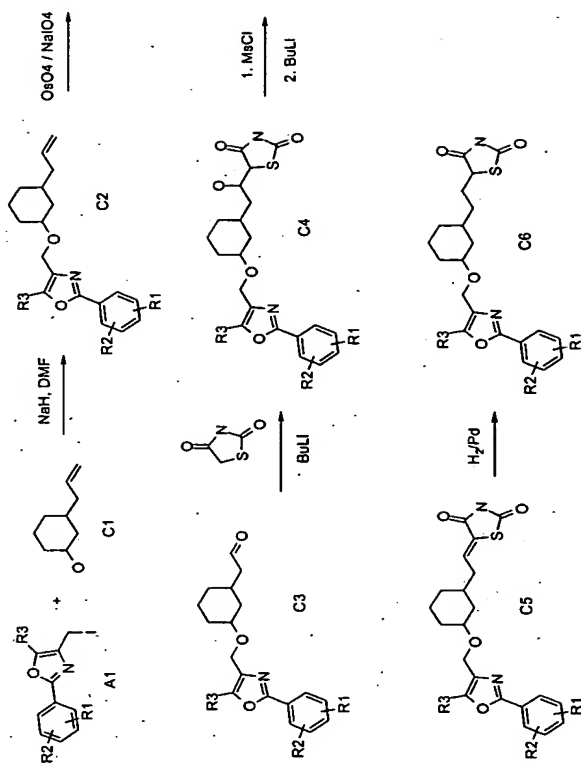
15 Die Verbindung **B7** wird durch Hydrierung, beispielsweise bei 3 bar

Wasserstoffdruck durch Palladium auf Kohle als Katalysator in Lösungsmitteln wie

Methanol oder Essigsäureethylester, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel

B8 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Syntheschema C: Darstellung der allgemeinen Verbindung **C6**



5 Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel **A1**, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, mit *cis*-3-Allyl-cyclohexanol **C1** in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid gelöst und mit starken Basen wie z. B. Natriumhydrid zu Verbindungen der allgemeinen Formel **C2**, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel **C2** wird unter Verwendung von

Osmiumtetroxid und Natriumperiodat zu der Verbindung der allgemeinen Struktur **C3** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

15 Die Verbindung der allgemeinen Formel **C3** wird zu einer Verbindung der

allgemeinen Struktur **C4** umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen

Bedeutungen haben. Dabei wird Thiazolidindion zuerst in einem inerten

Lösungsmittel mit einer starken Base, wie z. B. n-Butyllithium, deprotoniert und

anschließend mit der Komponente **C3** bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ umgesetzt, wobei nach

Aufarbeitung mit z. B. 1N Salzsäure, die eine Verbindung der allgemeinen Formel C4 entsteht.

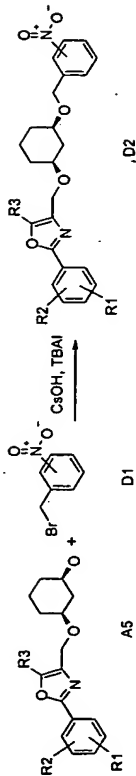
Die Verbindung C4 wird zu einer Verbindung der allgemeinen Formel C5 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Der Alkohol C4 wird beispielsweise mit Mesitylchlorid und Triethylamin in polaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan versetzt und das Rohprodukt bei -70°C mit n-Butyllithium zu C5 umgesetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel C5 wird durch Hydrierung, beispielsweise bei 5 bar Wasserstoffdruck mit Palladium auf Kohle als Katalysator in Essigsäureethylester, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel C6 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

15

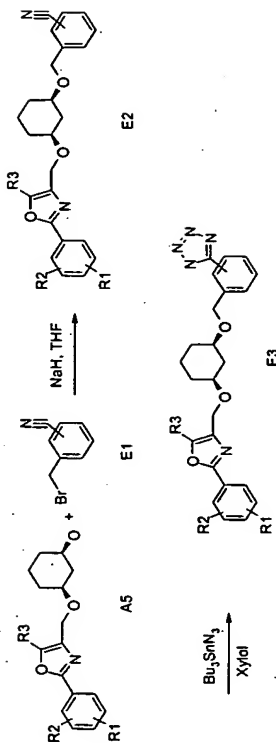
Syntheschema D: Darstellung der allgemeinen Verbindung D2



Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Cäsiumhydroxid in einem Gemisch aus Wasser und Acetonitril, unter Verwendung eines Phasen-Transfer-Katalysators, beispielsweise Tetrabutylammoniumiodid, mit Nitrobenzylbromiden der allgemeinen Formel D1 zu Verbindungen der allgemeinen Struktur D2 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

25

Syntheschema E: Darstellung der allgemeinen Verbindung E3



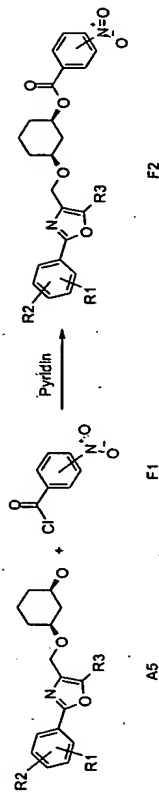
Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 wird unter Verwendung von starken Basen, z. B. Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel deprotoniert und mit Cyanobenzylbromiden der allgemeinen Formel E1 zu Verbindungen der allgemeinen Struktur E2 umgesetzt, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10

Die Verbindung der allgemeinen Formel E2 wird unter Verwendung eines Metallazides, z. B. Tributylzinnaazid, zu Verbindungen der allgemeinen Struktur E3 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

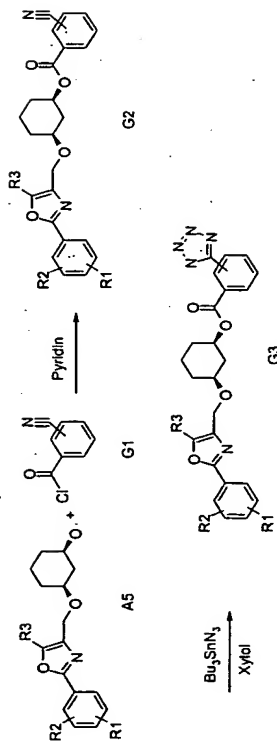
15

Syntheschema F: Darstellung der allgemeinen Verbindung F2



Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Pyridin, mit Nitrobenzylchloriden der allgemeinen Formel F1 bei ca. 50°C umgesetzt zu Verbindungen der allgemeinen Formel F2, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Syntheschema G: Darstellung der allgemeinen Verbindung G3



5

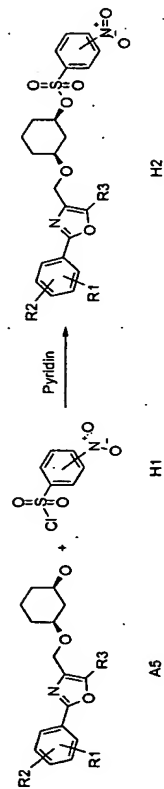
Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Pyridin, mit Cyanbenzoylchloriden der allgemeinen Formel G1 bei ca. 50 °C umgesetzt zu Verbindungen der allgemeinen Formel G2, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10

Die Verbindung der allgemeinen Formel G2 wird unter Verwendung eines Metallazides, z. B. Tributylzinnaazid, bei ca. 160 °C zu Verbindungen der allgemeinen Struktur G3 umgesetzt, worin R1, R2, R3, die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

15

Syntheschema H: Darstellung der allgemeinen Verbindung H2



20

Die Verbindung der allgemeinen Formel A5 wird unter Verwendung von Basen, z. B. Pyridin, mit Nitrobenzolsulfonsäurechloriden der allgemeinen Formel G1 bei Raumtemperatur umgesetzt zu Verbindungen der allgemeinen Formel G2, worin R1, R2, R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

Die verwendeten Abkürzungen stehen für:

Ac	Acetyl
Bu	Butyl
BuLi	n-Butyl-lithium
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DMAP	4-N,N-Dimethylaminopyridin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EDC	N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid x HCl
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent
ESI	Elektronenspray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunde
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HOBT	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
Me	Methyl
MS	Massenspektroskopie
MsCl	Methansulfonylchlorid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd@	Palladium auf Kohle
R _t	Retentionszeit (bei DC)
RT	Raumtemperatur

TBAF Tetrabutylammoniumfluorid
 TBAI Tetrabutylammoniumiodid
 TBDPSCI *tert*-Butyl-di-phenyl-silyl-chlorid
 THF Tetrahydrofuran

Andere Verbindungen der Formel I können nach bekannten Verfahren oder entsprechend den oben beschriebenen Reaktionsschemata erhalten werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkungen auf Stoffwechselstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopoeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittleinnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueseide, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A. et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure {4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid: hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthylidin-4-yl-harnstoff: hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-

imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00 / 63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol: hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. [2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl]-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Sertonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butyl ester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W., Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier;

Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder

Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

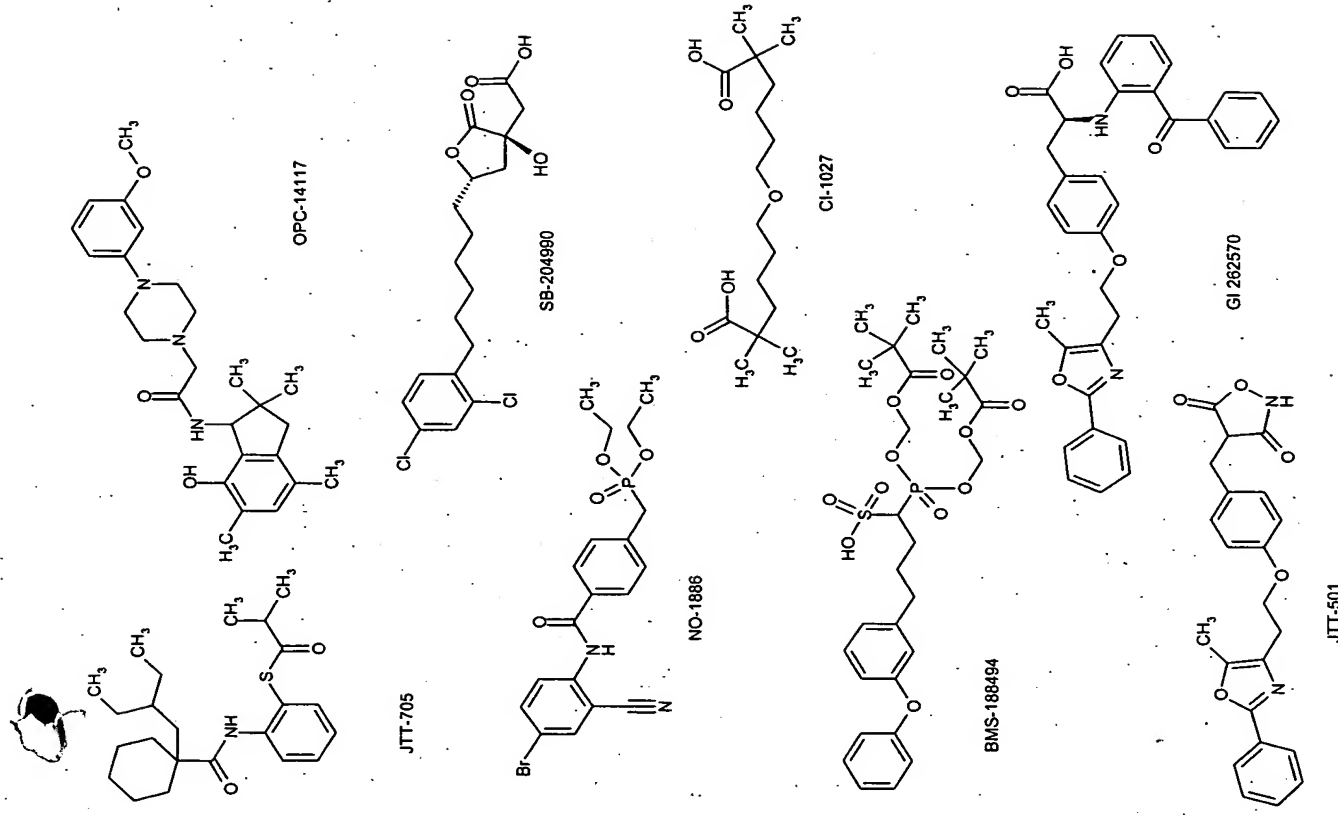
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

- 5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J, et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müslieregeln, verabreicht werden.

15

Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

20



Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

5 Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen PPAR α , PPAR δ und PPAR γ unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von PPAR γ , PPAR γ_1 und γ_2 . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30 NH $_2$ -terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig, Jimenez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen, insulinseziernde Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.

25 Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass PPAR γ eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie, Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder. Die Adipozyten können sich durch die Bildung von

Tumornekrosefaktor α (TNF α) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

5 Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsames Heilen von Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

25 Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz. Hypertriglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselstörungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3.174.901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

Es wurde beobachtet, dass PPAR γ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR γ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Darüber hinaus wurden PPAR γ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR γ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5.814.647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise

entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR α -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR α -Agonisten die NF κ B-medierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die Enzymfunde der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Staels et al, Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gammaglutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR α wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettigen Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Issemann und Green, *ibid.*; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992).

Pharmakologische PPAR α -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil und Bezafibrat sind ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmatriglyceriden sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR α ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR δ wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR δ wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR α -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63).

Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR δ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Gefäße. Koronare Herzkrankheit

umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle.

PPAR γ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und spielen keine Rolle bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von PPAR γ ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR γ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC 224: 431-437 (1996) beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich Fibraten und Fettsäuren die transkriptionale Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin J $_2$ -Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-Deoxy-Delta 12 , 14-Prostaglandin J $_2$ (15d-PGJ $_2$) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den PPAR γ -Subtyp sind, der auch an Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR γ -abhängige Adipogenese, aktiviert PPAR α aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR α oder sowohl PPAR α als auch PPAR γ aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein müssen, die zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei denselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen, Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationsschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez:

PPARS, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol.

44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of

PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ; Ines Pineda

Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels:

Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).

15

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPARalpha binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transkribierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPARalpha-Reporterzelllinie“ bezeichnet wird.

Die Aktivität von PPARalpha-Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:

Die PPARalpha-Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versehen ist: 10% cs-FKS (fetales Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone),

Antibiotika (0,5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung [#15140-031, Life Technologies]) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die

Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 33111, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2

ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellszählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000

Zellen pro Loch einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610,

Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem

Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 mM in

DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium

(#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03,

Hyclone), 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter

dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418,

Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen

getestet (10 µM; 3,3 µM; 1 µM; 0,33 µM; 0,1 µM; 0,033 µM; 0,01 µM; 0,0033 µM;

0,001 µM; 0,00033 µM; und 0,0001 µM). Potentere Verbindungen werden in

Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft.

Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird

vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten

Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der

Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das

Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro Loch

einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0,1 %

v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls

in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des

Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24h in

einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus

dem Brutschrank entnommen und für 1h bei -20°C eingefroren, um die Zellyse zu

verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei

Raumtemperatur erfolgt, werden 50 µl Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE

Biosystems Tropix) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmeßgerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasereaktion wird in dem Meßgerät durch Zupipettieren von je 50 µl Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers (LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

5

10 Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC₅₀-Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

15

Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

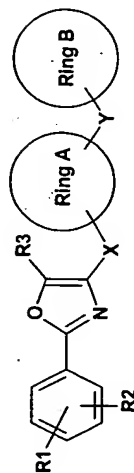
Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
VIII	91
XX	1931
XXI	1251
XXIV	227
XXVI	709
XXVII	726
XXXIV	114
XXXV	187

- 5 Aus der Tabelle I ist ersichtlich, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I den PPAR α -Rezeptor aktivieren und damit analog zu klinisch verwendeten Fibraten im Organismus eine Triglyceridsenkung bewirken (siehe z.B. J.-Ch. Fruchard et al.: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; S. Kersten et al.: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000 ;I. Pineda et al.: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001 , 245-254).
- 10

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken

Tabelle II:



5

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
I	1,3-Cy		4-F	H		CH2-O	--O-CH2--
II	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
III	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
IV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
V	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
VI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
VII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
VIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
IX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--
X	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2--

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
XI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XIV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XVI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XVII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XVIII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-C(=O)--
XIX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-S(=O)2--
XX	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-S(=O)2--
XXI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-S(=O)2--
XXII	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH=
XXIII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH2-O	--O-CH2-CH=

	Ring A	Ring B	R1	R2	R3	X	Y
XXIV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	--O-CH ₂ -CH=
XXV	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	--O-CH ₂ -CH=
XXVI	1,3-Cy		4-F	H	Me	CH ₂ -O	--O-CH ₂ -CH=
XXVII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	--O-CH ₂ -CH=
XXVIII	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH(OH)--
XXIX	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH(OH)--
XXX	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH(OH)--
XXXI	1,3-Cy		3-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XXXII	1,3-Cy		3-OMe	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XXXIII	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ -CH ₂ --
XXXIV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH=
XXXV	1,3-Cy		4-Me	H	Me	CH ₂ -O	--CH ₂ --

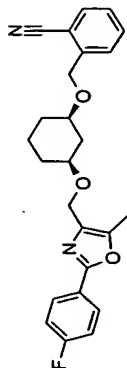
1,3 Cy ist definiert als: *cis*-1,3 Cyclohexandiol mit der Stereochemie nach Cahn-Ingold-Prelog, wie sie in den Beispielen angegeben ist.
Die Verknüpfung von Ring B zu Y sowie Verknüpfungen von Y zu Ring A und Ring B werden durch eine gestrichelte Linie (--) dargestellt.

5

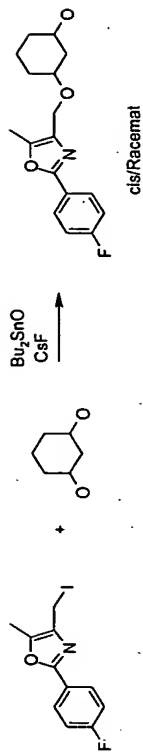
Beispiel I

2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-[(1*S*,3*R*)-3-(2-cyano-benzyloxy)-cyclohexyloxy]methyl-oxazol

5



rac-3-(*cis*-5-Methyl-2-*m*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol

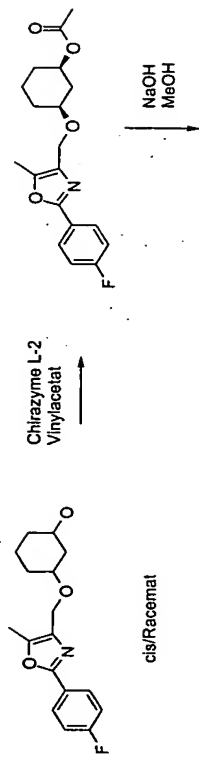


10

21.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 30.3 g Dibutylzinnoxid in 450 ml Toluol gelöst und unter Rückfluß am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und mit 300 ml Dimethylformamid, 29 g 2-(4-Fluorophenyl)-4-iodomethyl-5-methyl-oxazol 1 und 23.5 g Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 -> 1:4) gereinigt. Man erhält 58 g *rac*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. C₁₇H₂₀FNO₃ (305.35), MS (ESI): 306 (M + H⁺).

25

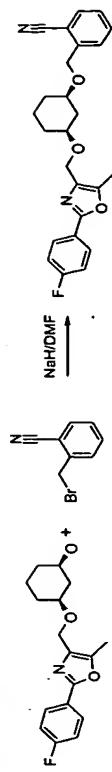
(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol



cis/Racemat

- 25 g *rac*-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1,3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur (LC-MS Kontrolle auf 40-45% Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (*n*-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8 g Essigsäure-(1R,3S)-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester als farbloses Öl. $C_{19}H_{22}FNO_4$ (347.39), MS (ESI): 348 ($M + H^+$). Man nimmt das Acetat in 170 ml Methanol auf und rührt nach Zugabe von 27 ml 2N Natriumhydroxid-Lauge für eine Stunde bei Raumtemperatur. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die organische Phase mit Natriumchlorid - Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6,7 g 3-[(1R,3S)-*cis*-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff. $C_{17}H_{20}FNO_3$ (305.35), MS (ESI): 306 ($M + H^+$).

2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(2-cyano-benzylloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

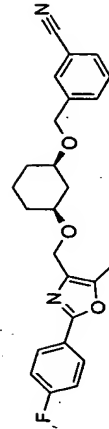


- In einem ausgeheizten 25 ml-Zweihalskolben werden 0,15 g des Alkohols 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol in 5 ml Dimethylformamid (trocken) gelöst und mit 0,05 g Natriumhydrid versetzt. Es wird 15 Minuten gerührt, anschließend 0,19 g 2-(Brommethyl)-benzonitril zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2 ml 1N Salzsäure abgebrochen und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Durch Reinigung über präparative HPLC erhält man 0,07 g des gewünschten Produktes 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(2-cyano-benzylloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol als farbloses Öl. $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ (420.48), MS(ESI): 421 ($M + H^+$).

Beispiel II

2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(3-cyano-benzylloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

- Analog zu Beispiel I wird aus dem Alkohol 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-(Brommethyl)-benzonitril die Verbindung 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(3-cyano-benzylloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:

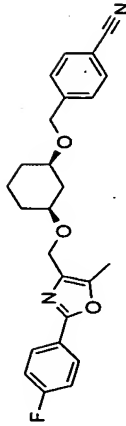


$C_{25}H_{25}FN_2O_3$ (420.48), MS(ESI): 421 ($M + H^+$)

Beispiel III

5 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(4-cyano-benzyl-oxo)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

10 Analog zu Beispiel I wird aus dem Alkohol 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 4-(Brommethyl)-benzonitril die Verbindung 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(4-cyano-benzyl-oxo)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:



15 $C_{25}H_{25}FN_2O_3$ (420.48), MS(ESI): 421 ($M + H^+$)

Die so synthetisierten Verbindungen (Beispiel I – III) können in die entsprechenden Tetrazole umgewandelt werden:

Beispiel IV

20 5-(2-[(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-phenyl)-1H-tetrazol



25

0,03 g des Nitrils 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(2-cyano-benzyl-oxo)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol werden in 5 ml Xylol gelöst, mit 50 µl Tributylzinnazid

versetzt und 24 Stunden bei 160 °C refluxiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml Trifluoressigsäure (in 1 ml Methanol) abgebrochen, mit 3 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Durch Reinigung über präparative HPLC erhält man 0,02 g des gewünschten 5-(2-[(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-phenyl)-1H-tetrazols als amorphen Feststoff. $C_{25}H_{25}FN_5O_3$ (463.51), MS(ESI): 464 ($M + H^+$)

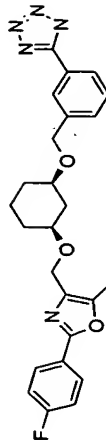
10

Beispiel V

15 5-(3-[(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-phenyl)-1H-tetrazol

Analog zu Beispiel IV wurde aus 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(3-cyano-benzyl-oxo)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol aus Beispiel II durch Umsetzung mit Tributylzinnhydrid 5-(3-[(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-phenyl)-1H-tetrazol erhalten:

20



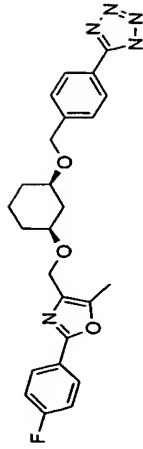
$C_{25}H_{25}FN_5O_3$ (463.51), MS(ESI): 464 ($M + H^+$)

Beispiel VI

25 5-(4-[(1R,3S)-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl]-phenyl)-1H-tetrazol

30 Analog zu Beispiel IV wurde aus 2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(4-cyano-benzyl-oxo)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol aus Beispiel III durch Umsetzung

mit Tributylzinnhydrid 5-(4-((1R,3S)-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxymethyl)-phenyl)-1H-tetrazol erhalten:

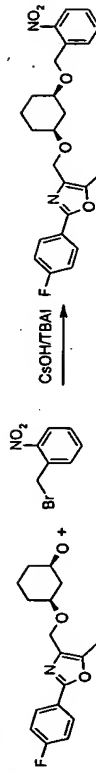


5

$C_{25}H_{28}FN_5O_3$ (463.51), MS(ESI): 464 ($M + H^+$)

Beispiel VII

10 2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(2-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol



15 0,1 g 3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 3 ml Acetonitril gelöst und mit 0,21 g 2-Nitrobenzylbromid sowie 0,36 g Tetrabutylammoniumiodid versetzt. 0,57 ml Cäsiumhydroxid - Lösung (50%ige Lösung in Wasser) wird zugegeben und das Zwei-Phasen-Gemisch 12 Stunden kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol 3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol. Durch Zugabe von weiteren 0,2 g 2-Nitrobenzylbromid (2 eq) bei Raumtemperatur und weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 2 ml 1N Salzsäure abgebrochen und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC - Reinigung erhält man 0,05 g der Verbindung 2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(2-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol als klares farbloses Öl.

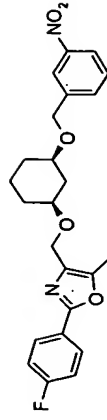
25

$C_{24}H_{25}FN_2O_5$ (440,47), MS (ESI): 441 ($M + H^+$)

Beispiel VIII

5 2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(3-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

Analog zu Beispiel VII wurde aus 3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Nitrobenzylbromid die folgende Verbindung 2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(3-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:

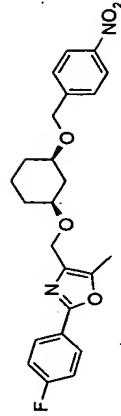


15 $C_{24}H_{25}FN_2O_5$ (440,47), MS (ESI): 441

Beispiel IX

20 2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(4-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol

Analog zu Beispiel VII wurde aus 3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 4-Nitrobenzylbromid die folgende Verbindung 2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-4-[(1S,3R)-3-(4-nitro-benzyloxy)-cyclohexyloxymethyl]-oxazol erhalten:



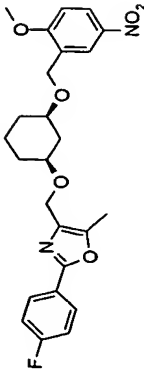
25

$C_{24}H_{25}FN_2O_5$ (440.47), MS (ESI): 441

Beispiel X

5 2-(4-Fluorophenyl)-4-[cis-3-(2-methoxy-5-nitro-benzoyloxy)-cyclohexyloxy]methyl-5-methyl-oxazol

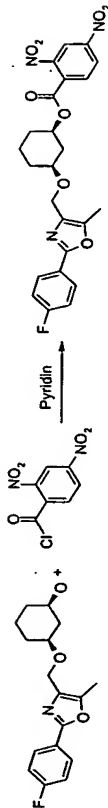
10 Analog zu Beispiel VII wurde aus cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 2-Methoxy-5-nitro-benzylbromid die folgende Verbindung 2-(4-Fluorophenyl)-4-[cis-3-(2-methoxy-5-nitro-benzoyloxy)-cyclohexyloxy]methyl-5-methyl-oxazol erhalten:



15 $C_{25}H_{27}FN_2O_6$ (470.50) MS (ESI): 471 ($M + H^+$)

Beispiel XI

20 3,5-Dinitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester



25 0,5 g 3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 3 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0,6 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten auf 50 °C erhitzt.

Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-

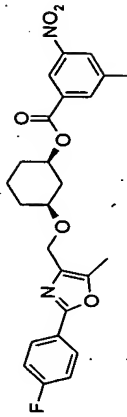
cyclohexanol. Nach weiteren 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml konzentrierter Salzsäure abgebrochen und das Rohprodukt abgesaugt, mit Essigsäureethylester aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid - Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC - Reinigung erhält man 0,15 g der Verbindung 3,5-Dinitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester als gelben Feststoff.

$C_{24}H_{25}FN_3O_8$ (499,46), MS (ESI): 500 ($M + H^+$)

Beispiel XII

3-Methyl-5-nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

15 Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Methyl-5-nitro-benzoylchlorid die folgende Verbindung 3-Methyl-5-nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



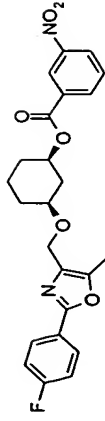
$C_{25}H_{25}FN_2O_6$ (468,48), MS (ESI): 469 ($M + H^+$)

Beispiel XIII

25 3-Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

30 Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Nitro-benzoylchlorid die folgende Verbindung 3-

Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



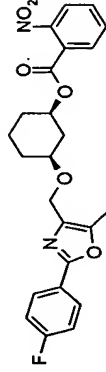
5

$C_{24}H_{23}FN_2O_8$ (454,46), MS (ESI): 455 ($M + H^+$)

Beispiel XIV

2-Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 2-Nitro-benzoylchlorid die folgende Verbindung 2-Nitro-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



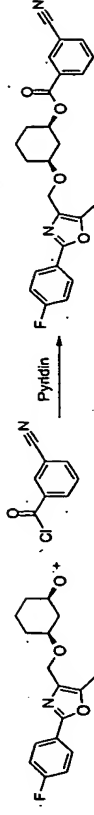
$C_{24}H_{23}FN_2O_8$ (454,46) MS (ESI): 455 ($M + H^+$)

Beispiel XV

3-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 3-Cyano-benzoylchlorid die folgende Verbindung 3-

Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



5

0,1 g 3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 3 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit 0,1 g 3-Cyano-benzoylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Minuten auf 50 °C erhitzt.

Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol. Nach Zugabe von weiteren 0,9 g 3-Cyanobenzoylchlorid und 30

Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml konzentrierter Salzsäure abgebrochen, mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC-

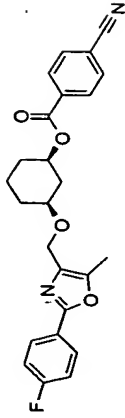
Reinigung erhält man 0,1 g der Verbindung 3-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester als braunen Feststoff. $C_{23}H_{23}FN_2O_4$ (434,47), MS (ESI): 435 ($M + H^+$)

Beispiel XVI

4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

Analog zu Beispiel XI wurde aus cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 4-Cyano-benzoylchlorid die folgende Verbindung 4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:

25



$C_{25}H_{23}FN_2O_4$ (434.47), MS(ESI): 435 ($M + H^+$)

5 Die so synthetisierten Verbindungen (Beispiele XV – XVI) können durch Tributylzinnhydrid in die entsprechenden Tetrazole umgewandelt werden

Beispiel XVII

10 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester



15 0,06 g des 3-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester werden in 5 ml Xylol gelöst, mit 150 µm

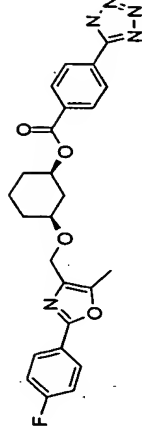
20 Tributylzinnazid versetzt und 24 Stunden bei 160 °C refluxiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml Trifluoressigsäure (in 1 ml Methanol) abgebrochen, mit 3 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid - Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Durch Reinigung über präparative HPLC erhält man 0,04 g des gewünschten 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-esters als amorphen Feststoff.

25 $C_{25}H_{24}FN_5O_4$ (477.49), MS(ESI): 478 ($M + H^+$)

Beispiel XVIII

4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester

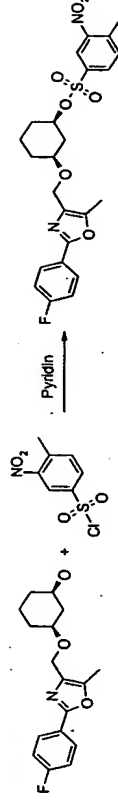
5 Analog zu Beispiel XVII wurde aus 4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester und Tributylzinnhydrid 4-Cyano-benzoesäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



$C_{25}H_{24}FN_5O_4$ (477.49), MS(ESI): 478 ($M + H^+$)

Beispiel XIX

4-Methyl-3-nitro-benzolsulfonsäure-cis-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester



20 0,1 g cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 0,15 g 4-Methyl-3-nitrobenzol-sulfonsäurechlorid werden in 10 ml trockenem Chloroform gelöst und bei 0 °C mit 2 ml Pyridin versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle (LCMS) zeigt die Bildung des gewünschten Produktes neben unumgesetztem Alkohol cis-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol. Nach weiteren 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch

Zugabe von 2 ml konzentrierter Salzsäure abgebrochen, mit Dichlormethan extrahiert und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- sowie Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach HPLC-Reinigung erhält man 0,14 g der Verbindung 4-Methyl-3-nitro-

benzenesulfonsäure-*cis*-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester als zähes Öl.

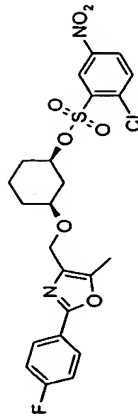
$C_{24}H_{25}FN_2O_7S$ (504,53), MS (ESI): 505 ($M + H^+$)

Beispiel XX

10

2-Chloro-5-nitro-benzolsulfonsäure-*cis*-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester

Analog zu Beispiel XIX wurde aus *cis*-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 2-Chloro-5-nitro-benzolsulfonsäure die Verbindung 2-Chloro-5-nitro-benzolsulfonsäure-*cis*-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



20

$C_{23}H_{22}ClFN_2O_7S$ (524,95); MS (ESI): 525 ($M + H^+$)

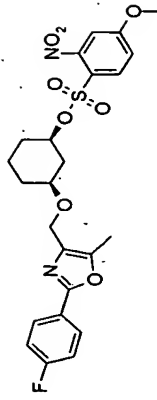
Beispiel XXI

25

4-Methoxy-2-nitro-benzolsulfonsäure-*cis*-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl-ester

Analog zu Beispiel XIX wurde aus *cis*-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol und 4-Methoxy-2-nitro-benzolsulfonsäure 4-Methoxy-2-

nitro-benzolsulfonsäure-*cis*-3-[2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylester erhalten:



5

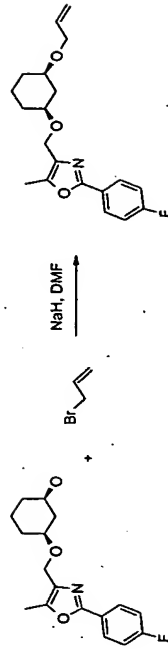
$C_{24}H_{25}FN_2O_8S$ (520,53), MS (ESI): 521 ($M + H^+$)

Beispiel XXII

10

5-(2-[*cis*-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-ethyliden)-thiazolidin-2,4-dion

4-(*cis*-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol



15

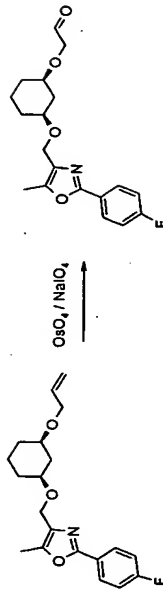
2 g *cis*-3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0,3 g Natriumhydrid versetzt. Nach 30 Minuten werden 2,4 g Allylbromid zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei

Raumtemperatur nach. Dann wird 15 ml 1N Salzsäure zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit 15 ml Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 2,4 g 4-(*cis*-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol als gelbliches Öl. $C_{20}H_{24}FNO_3$ (345,42) MS (ESI): 346 ($M + H^+$)

25

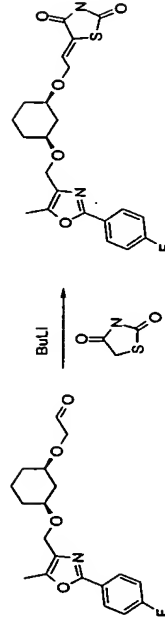
[*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd



- 5 2.0 g 4-(*cis*-3-Allyloxy-cyclohexyloxy-methyl)-2-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit 3.8 g Natriumperiodat, gelöst in 50 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0 °C 1 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in *tert*-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 Stunden werden 100 ml Methyl-*tert*-butylether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel (*n*-Heptan:Ethylacetat = 1:1 → 1:5) gereinigt. Man erhält 1.4 g [*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyds als farbloses Öl. $C_{20}H_{25}NO_4$ (343.42), MS(ESI): 344 ($M+H^+$). R_f (*n*-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.25.

15

5-(2-[*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-ethyliden)-thiazolidin-2,4-dion



20

- 66 mg Thiazolidindion werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78 °C mit 0.11 ml einer 2.7 M Lösung von *n*-Butyllithium in *n*-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -78 °C nach und fügt dann 150 mg [*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd, gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran, hinzu. Nach 30 Minuten Rühren bei -78 °C lässt man auf

25

Raumtemperatur erwärmen. Es werden 5 ml 1N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 184 mg 5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion als weißen Feststoff. $C_{22}H_{23}FN_2O_5S$ (446.01), MS(ESI): 447 ($M+H^+$).

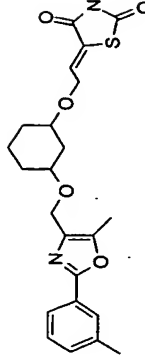
5

Beispiel XXIII

10

5-[2-[3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion

- 15 Analog zu Beispiel XXII wurde aus [*cis*-3-(5-Methyl-2-*m*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyd und Thiazolidindion die Verbindung 5-[2-[*cis*-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion erhalten:



20 $C_{23}H_{26}N_2O_5S$ (442.53), MS(ESI): 443 ($M+H^+$)

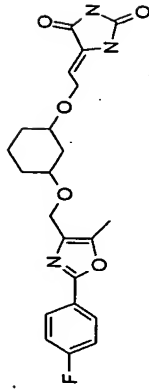
Beispiel XXIV

5-[2-[*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-ethyliden]-imidazolidin-2,4-dion

25

- Analog zu Beispiel XXII wurde aus [3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd und Hydantoin die Verbindung 5-[2-[*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-ethyliden]-imidazolidin-2,4-dion erhalten:

30



$C_{22}H_{24}FN_3O_5$ (429.45), MS(ESI): 430 ($M+H^+$)

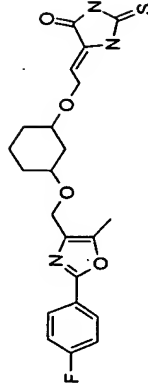
Beispiel XXV

5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyliden]-2-thioxoimidazolidin-4-on

10

Analog zu Beispiel XXII wurde aus [*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd und 2-Thioxoimidazolidin-4-on 5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyliden]-2-thioxoimidazolidin-4-on erhalten:

15



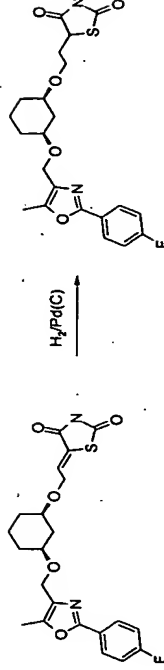
$C_{22}H_{24}FN_3O_5$ (445.51), MS(ESI): 446 ($M+H^+$)

Beispiel XXVI

5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion

Durch Hydrierung der in Beispiel Beispiel XXII genannten Verbindung 5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion mit Wasserstoff wird die Verbindung 5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion erhalten:

phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion erhalten:



180 mg des ungesättigten 5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dions wird in 10 ml Ethylacetat gelöst und mit 20 mg Palladium auf Kohle versetzt. Anschließend wird bei 2 bar Wasserstoffdruck 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über RP-HPPLC gereinigt. Man erhält 140 mg der Verbindung 5-[2-(*cis*-3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion als gelblichen Feststoff. $C_{22}H_{25}FN_2O_5S$ (448.01), MS(ESI): 449 ($M+H^+$).

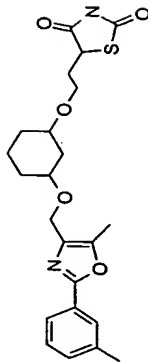
Beispiel XXVII

5-[2-[(*cis*-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl)-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion

20

Wie in Beispiel XXVI wird durch Hydrierung der in Beispiel Beispiel XXIII genannten Verbindung 5-[2-[(*cis*-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl)-ethyliden]-thiazolidin-2,4-dion mit Wasserstoff die Verbindung 5-[2-[(*cis*-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl)-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion erhalten:

25

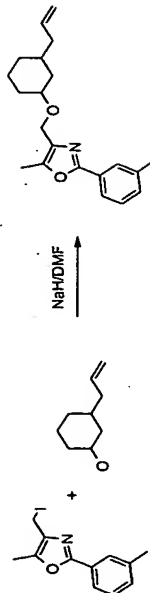


$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444,55), MS(ESI): 445 ($M+H^+$)

5 Beispiel XXVIII

5-(2-((cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl)-ethyl)-thiazolidin-2,4-dione)

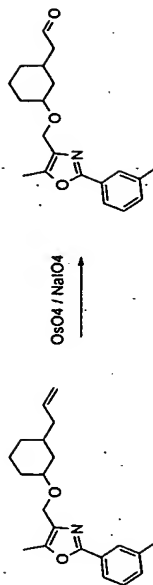
10 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol



15 2 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 750 mg Natriumhydrid (60%ige Suspension in Paraffinöl) versetzt. Nach 30 Minuten werden 6.7 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-(3-methyl-phenyl)-oxazol gelöst in 20 ml Dimethylformamid zugetropft. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach.

20 Dann werden 200 ml Methyl-tert-buthylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 1.56 g 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol als Öl. $C_{21}H_{27}NO_2$ (325.45), MS(ESI): 326 ($M+H^+$), R_f (n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.28.

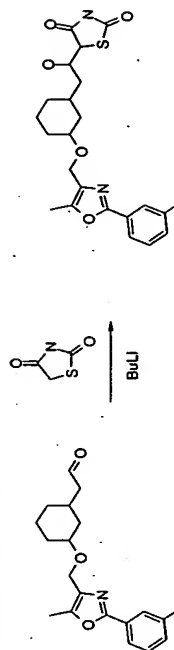
{cis-3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyd



5 940 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit 1.86 g Natriumperiodat, gelöst in 50 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0 °C 3 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 Stunden werden 100 ml Methyl-tert-butyl-ether zugegeben und mit einer

10 gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 4:1 gereinigt. Man erhält 270 mg {cis-3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyd als gelbbraunes Öl. $C_{20}H_{25}NO_3$ (327.43), MS(ESI): 328 ($M+H^+$), R_f (n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.07.

5-(1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl)-thiazolidine-2,4-dione



20 214 mg Thiazolidindion werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 1.4 ml einer 2.7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -78°C nach und fügt dann 500 mg {cis-3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyd, gelöst in 10 ml

25 Tetrahydrofuran hinzu. Nach 30 minütigem Rühren bei -78°C lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Es werden 20 ml 1N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPCL gereinigt. Man erhält 420 mg 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidine-2,4-dion als weißen Feststoff. $C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444.45), MS(ESI): 445 ($M+H^+$).

5

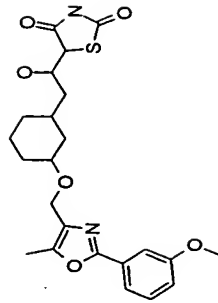
Beispiel XXIX

5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-ethyl]-thiazolidin-2,4-dion

10

Analog zu Beispiel XXVIII erhält man aus {cis-3-[2-(3-Methyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-acetaldehyd und Thiazolidin die Verbindung 5-(1-Hydroxy-2-[cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-thiazolidin-2,4-dion.

15



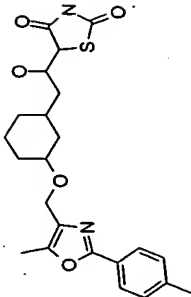
$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (460.55), MS(ESI): 461 ($M+H^+$).

Beispiel XXX

5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion

25

Analog zu Beispiel XXVIII wurde aus cis-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-acetaldehyd und Thiazolidin die Verbindung 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion erhalten.

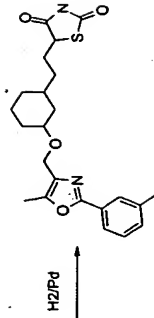
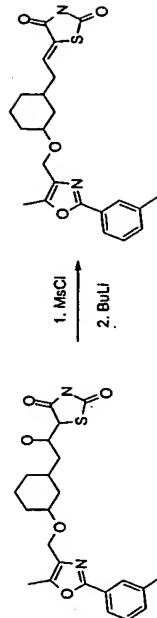


$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444.55), MS(ESI): 445 ($M+H^+$).

Beispiel XXXI

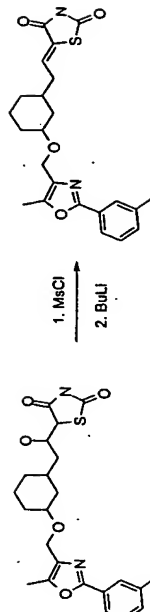
5

5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion



10

5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion

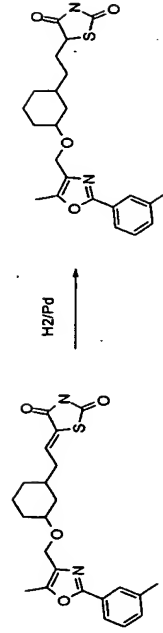


15

344 mg 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 0.13 ml Triethylamin und 0.12 ml Mesylchlorid versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur werden nochmal 0.13 ml Triethylamin und 0.12 ml Mesylchlorid nachgegeben. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 100 ml Dichlormethan zugegeben und das Gemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wird in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78 °C mit 0.22 ml einer 2.7 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Man rührt bei 0 °C 30 Minuten nach, dann wird 20 ml 1N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 81 mg 5-{2-[Cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethylidene}-thiazolidin-2,4-dion als weißen Feststoff. $C_{23}H_{28}N_2O_4S$ (426.54), MS(ESI): 427 ($M+H^+$).

5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion

20



81 mg 5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethylidene}-thiazolidin-2,4-dion werden in 10 ml Ethylacetat gelöst und mit 10 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird 9 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Anschließend wird der Katalysator über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 60 mg 5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion als Lyophilisat. $C_{23}H_{28}N_2O_4S$ (428.55), MS(ESI): 429 ($M+H^+$).

30

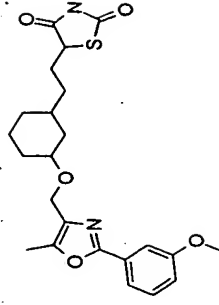
Beispiel XXXII

5-{2-[cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion

5

Analog zu Beispiel XXXI wurde aus 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion die Verbindung 5-{2-[cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion erhalten.

10



$C_{23}H_{28}N_2O_5S$ (444.55), MS(ESI): 445 ($M+H^+$).

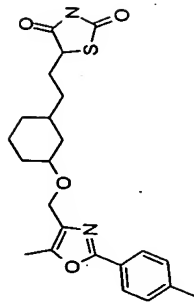
15

Beispiel XXXIII

5-{2-[cis-3-[5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion

20

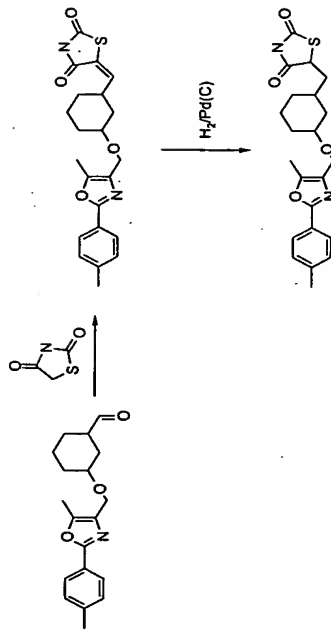
Analog zu Beispiel XXXI wurde aus 5-{1-Hydroxy-2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion die Verbindung 5-{2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl}-thiazolidin-2,4-dion erhalten.



$C_{23}H_{28}N_2O_4S$ (428.55), MS(ESI): 429 ($M+H^+$).

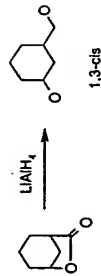
5 Beispiel XXXIV

5-[1-[cis-3-(5-Methyl-2-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyliden]-thiazolidin-2,4-dion]



10

cis-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol

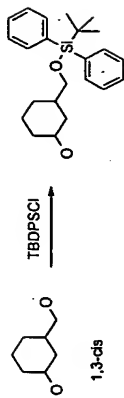


15

10 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit 160 ml einer 1M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird gesättigte Ammoniumchloridlösung zugesetzt und durch Zugabe einer 5%igen

Zitronensäurelösung ein neutraler pH-Wert eingestellt. Das Tetrahydrofuran wird im Vakuum entfernt und der Rückstand dreimal mit je 150 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 10.5 g cis-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol als farbloses Öl. $C_7H_{14}O_2$ (130.13), R_f (Ethylacetat) = 0.14.

cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol

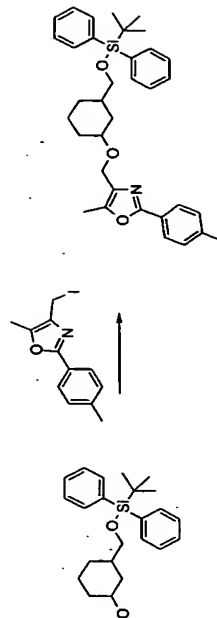


10

10.5 g cis-3-Hydroxymethyl-cyclohexanol werden in 300 ml Dimethylformamid gelöst und mit 23 ml tert-Butyl-diphenyl-silanylchlorid, 8.0 g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin versetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Dimethylformamid wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 300 ml Ethylacetat gelöst und fünfmal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 27.0 g cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol als Öl. $C_{23}H_{32}O_2Si$ (368.6), R_f (n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.42.

20

cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl]-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol



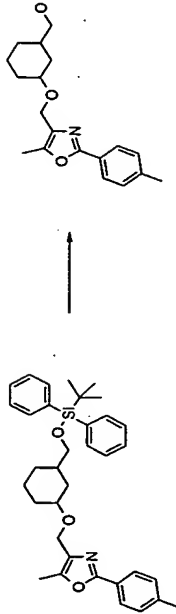
25

6.4 g cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxymethyl)-cyclohexanol werden mit 6.5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 1

g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden nochmals 2 g Natriumhydrid und 5 g 4-Iodomethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol zugegeben. Nach 4 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 400 ml Essigsäureethylester verdünnt und fünfmal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 6.8 g 4-cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol als Öl.

10 $C_{35}H_{43}NO_3Si$ (553.28), $Rf(n\text{-Heptan:Ethylacetat} = 2:1) = 0.50$.

[[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol

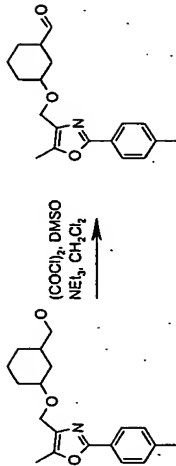


15

6.8 g 4-cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-cyclohexyloxymethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 40 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Es wird 1 Stunde auf 50 °C erwärmt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens n-Heptan:Ethylacetat = 5:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 1.0 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol als Öl. $C_{19}H_{25}NO_3$ (315.42), $Rf(n\text{-Heptan:Ethylacetat} = 1:1) = 0.13$.

25

cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd

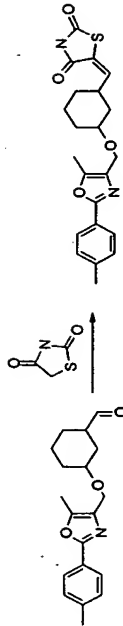


5 Zu 0.48 ml Oxalylchlorid in 15 ml Dichlormethan werden bei -78 °C 0.89 ml DMSO in 1 ml Dichlormethan so zugetropft, daß die Temperatur -70 °C nicht übersteigt.

Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 1,5 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol in 2 ml Dichlormethan so zugetropft, daß die Temperatur unter -78 °C bleibt. Die Lösung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 3,2 ml Triethylamin zugetropft, das Kühlbad wird entfernt und die Lösung auf 0 °C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 10 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wird heftig bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 1,50 g cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd erhalten werden. $C_{19}H_{23}NO_3$ (313.40); LCMS (ESI): 314 (MH⁺).

20

5-[1-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methyliden]-thiazolidin-2,4-dion



25

0.25 g Thiazolidindion wird in einem ausgeheizten Dreihals-Kolben vorgelegt, in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf -78 °C gekühlt und 2.4 ml n-Butyllithium (1.6 M

- Lösung in n-Hexan) langsam zugegibt, so dass die Innentemperatur nicht über – 65 °C ansteigt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach erneutem Abkühlen auf –70 °C werden 0.4 g *cis*-3-(5-Methyl-2-*p*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbaldehyd - gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran - zugegibt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei bildet sich der tertiäre Alkohol als Additionsprodukt (Reaktionskontrolle (DC und LCMS) $M = 430$ g/mol). Durch saure Aufarbeitung (5 ml 1N HCl) und Extraktion mit 2 x 10 ml Ethylacetat wird das gewünschte Eliminierungs-Produkt nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhalten.
- 10 Durch Aufnehmen des Rohproduktes in Acetonitril und Abfiltrieren von der Mutterlauge werden 0.5 g 5-[1-*cis*-3-(5-Methyl-2-*p*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyliden]-thiazolidin-2,4-dion als weißer Feststoff. $C_{22}H_{24}N_2O_4S$ (412.54), MS(ESI): 413 ($M+H^+$).

15 Beispiel XXXV

5-[*cis*-3-(5-Methyl-2-*p*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyl]-thiazolidin-2,4-dion

- 20 Aus der in Beispiel XXXIV genannten Verbindung 5-[1-*cis*-3-(5-Methyl-2-*p*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyliden]-thiazolidin-2,4-dion wird durch Hydrierung die Verbindung 5-[*cis*-3-(5-Methyl-2-*p*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyl]-thiazolidin-2,4-dion erhalten.



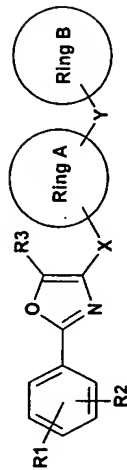
25

- 0.35 g 5-[1-*cis*-3-(5-Methyl-2-*p*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyliden]-thiazolidin-2,4-dion wird in 12 ml eines Lösungsmittelgemisches aus Ethylacetat und Methanol (3:1) gelöst und mit 20 mg Palladium auf Kohle versetzt. Anschließend wird 2 Stunden bei 3 bar Wasserstoffdruck bei Raumtemperatur hydriert. Nach Filtration vom Katalysator wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Acetonitril aufgenommen. Das Produkt kann abfiltriert werden und

30

man erhält 0.3 g 5-[*cis*-3-(5-Methyl-2-*p*-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methyl]-thiazolidin-2,4-dion als weißen Feststoff. $C_{22}H_{26}N_2O_4S$ (414.52), MS(ESI): 415 ($M+H^+$).

1. Verbindungen der Formel I



worin bedeuten

- 10 Ring A (C₃-C₆)-Cycloalkandiy, (C₃-C₆)-Cycloalkandiy, wobei in den Cycloalkandiy- oder Cycloalkandiyringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- 15 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, O-Phenyl, OH, NO₂;
- R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl;
- 20 X (C₁-C₆)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
- Y (C₁-C₆)-Alkandiy oder (C₁-C₆)-Alkandiy, wobei in der Alkandiy- oder Alkandiygruppe ein oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO₂ ersetzt sein können und Alkandiy oder Alkandiy gegebenenefalls durch OH substituiert sein können;
- 25 Ring B Phenyl oder Pyrrolidinon, das zusätzlich ein N- oder S-Atom im Ring enthält und durch Oxo oder Thioxo substituiert ist, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol;
- 30

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin bedeuten

- Ring A (C₃-C₆)-Cycloalkandiy, (C₃-C₆)-Cycloalkandiy, wobei in den Cycloalkandiy- oder Cycloalkandiyringen ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;
- 10 R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, O-(C₁-C₆)-Alkyl;
- R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, Phenyl;
- 15 X (C₁-C₆)-Alkandiy, wobei in der Alkandiygruppe ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann;
- Y (C₁-C₆)-Alkandiy oder (C₁-C₆)-Alkandiy, wobei in der Alkandiy- oder Alkandiygruppe ein oder zwei CH₂-Gruppen durch O, CO, S, SO oder SO₂ ersetzt sein können und Alkandiy oder Alkandiy gegebenenefalls durch OH substituiert sein können;
- 20 Ring B Phenyl oder Pyrrolidinon, das zusätzlich ein N- oder S-Atom in 3-Position enthält und durch Oxo oder Thioxo in 4-Position substituiert ist, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol;
- 25

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

30

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, worin bedeuten

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandiy, worin ein Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist;

R1, R2 unabhängig voneinander H, F, Br, CH₃, OCH₃;

R3 H, CF₃, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl;

X (C₁-C₈)-Alkandiy, worin das C1-Kohlenstoffatom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist;

Y (C₁-C₆)-Alkandiy oder (C₁-C₈)-Alkandiy, wobei in der Alkandiy- oder Alkandiygruppe ein oder zwei CH₂-Gruppen durch O, CO oder SO₂ ersetzt sein können und Alkandiy oder Alkandiy gegebenfalls durch OH substituiert sein können;

Ring B Phenyl oder Pyrrolidinon, das zusätzlich ein N- oder S-Atom in 3-Position enthält und durch Oxo oder Thio in 4-Position substituiert ist, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin bedeuten

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl;

R1 F, CH₃, OCH₃;

R2 H;

R3 CH₃;

X CH₂-O;

Y (C₁-C₄)-Alkandiy, O-(C₁-C₄)-Alkandiy, (C₁-C₄)-Alkandiy, O-(C₁-C₄)-Alkandiy, O-SO₂, O-CO, wobei Alkandiy durch OH substituiert sein kann;

Ring B Phenyl, oder Thiazolidindion, wobei Phenyl ein- oder zweifach substituiert sein kann mit NO₂, Cl, CN, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy oder Tetrazol;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere Lipid- oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

5

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

10

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

15

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

20

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

25

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

30

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

5

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

10

18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

15

19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.

20

20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

25

21. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

30

22. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.

5

23. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

10

Zusammenfassung

DEAV2003/0018

Dr.WI

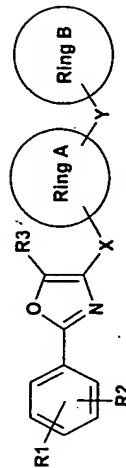
Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure - Gruppen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft Cycloalkylderivate mit bioisosteren Carbonsäure - Gruppen sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10

Es werden Verbindungen der Formel I,



I

15

worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid- und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselsstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.

20